

治療抵抗性に関わるがん進化を分類する解析手法の開発 —症例個々のがん進化の特性に応じた治療戦略・新たな治療法の 確立に向けて—

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）システム生物学分野の松井佑介特任助教、島村徹平特任准教授は東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターの宮野悟教授らのグループと共同で、検体ごとのがんの進化構造（注 1）を統計科学的なアプローチで推定・分類する手法を開発し、肺がん・腎がんにおいて、がんの進化原理が異なること、また、がんの進化構造と再発・治療抵抗性との間に関連性があることを明らかにしました。

がんは一つの正常な細胞が遺伝子変異を蓄積しながら進化し、異常増殖することで発生すると考えられています。この遺伝子変異の組み合わせは患者ごとに異なり（腫瘍間不均一性）、また、患者一人の中でも、異なる遺伝子変異の組み合わせを持つサブクローン（注 2）と呼ばれる細胞集団が存在することが明らかとなっています（腫瘍内不均一性）。

がんの治療抵抗性と再発性は同じがんの中に含まれる一部の抵抗性を示すサブクローンに一因があり、もともと少数であった抵抗性のサブクローンが、薬剤投与という環境変化に適応するために進化・増殖することで抵抗性を獲得すると考えられています。そのため、治療背景の異なるがん細胞のサブクローン進化の構造がどのように異なるのかを理解することは、がん治療において重要です。

本研究では、一検体のがんから複数の異なる部位の遺伝子変異を次世代シーケンサー（注 3）を用いて調べることで、検体内においてサブクローンがどのような過程で進化したかを推定し、多数検体から得られるサブクローン進化の違いを定量化することで、対象群をサブクローン進化の類似性に基づきクラスタリング（注 4）する解析手法を開発しました。各グループと治療背景との関連性を調べることで、サブクローン進化と治療反応の関係性を調べることができます。実際に 8 名の淡明細胞腎細胞がん及び 11 名の非小細胞肺がんを本手法により解析した結果、同定したサブグループが再発性と薬剤感受性の特徴を持っていることが明らかになりました。

今後、個別化医療において、個々のがんのサブクローン進化構造の特性に基づく新しい治療法開発や治療戦略における基盤となることが期待されます。本研究成果は 2017 年 5 月 15 日付で国際科学誌「PLoS Computational Biology」（電子版）に掲載されました。

治療抵抗性に関わるがん進化を分類する解析手法の開発 —症例個々のがん進化の特性に応じた治療戦略・新たな治療法の 確立に向けて—

ポイント

- がんの進化構造の類似性を定量化し、治療背景の異なるがん細胞群を分類する手法を開発
- 肺がん・腎がんの解析により、再発性・薬剤感受性に関連したがんの進化構造を同定
- 個別化医療に向けて、個々のがん進化の特性に応じた治療戦略の基盤として期待

1. 背景

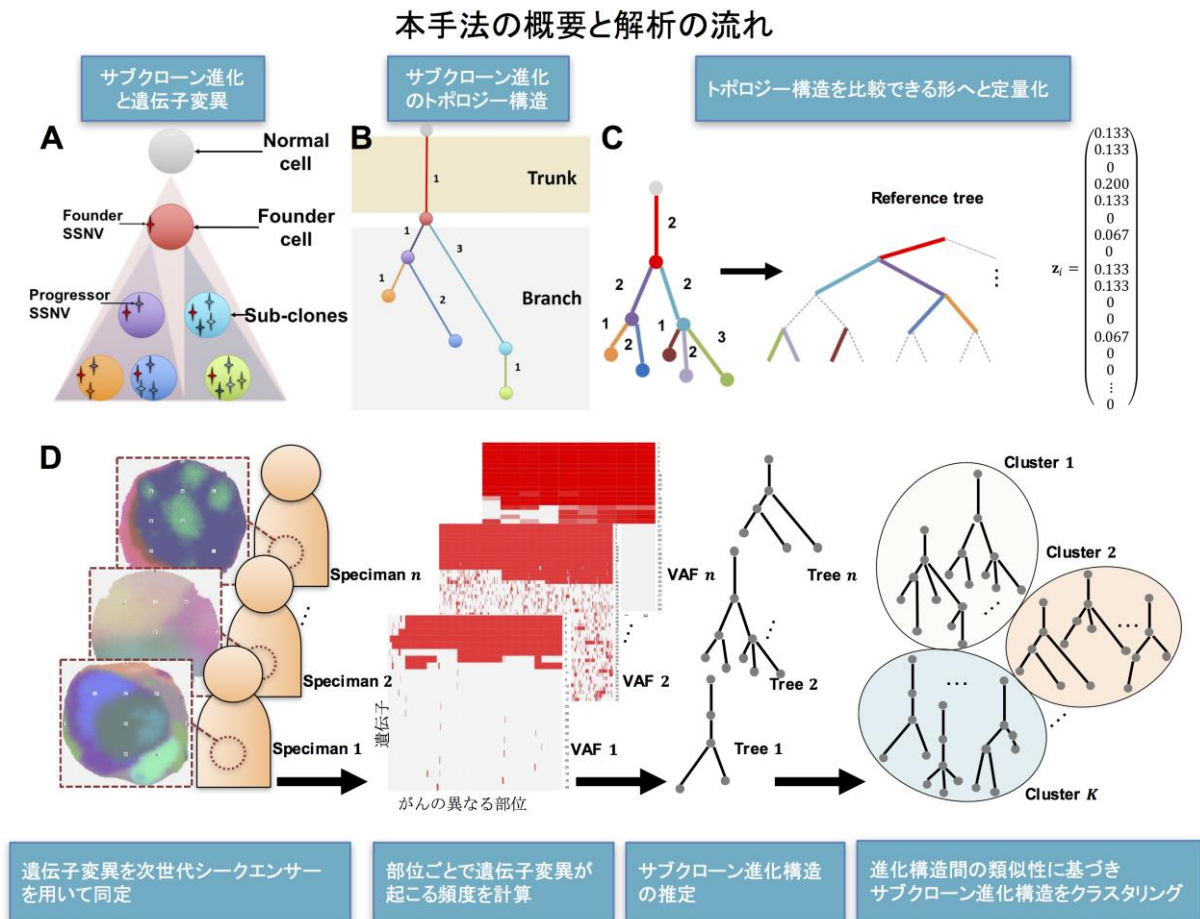
がんは、ゲノム変異が引き起こす病気ですが、患者ごとに変異の組み合わせは多様で、また、患者一人のがんでも、環境に適応しながら進化したと考えられる異なる変異の組み合わせを持つサブクローンと呼ばれる細胞集団が存在し、治療抵抗性の一因となっています。

2. 研究成果

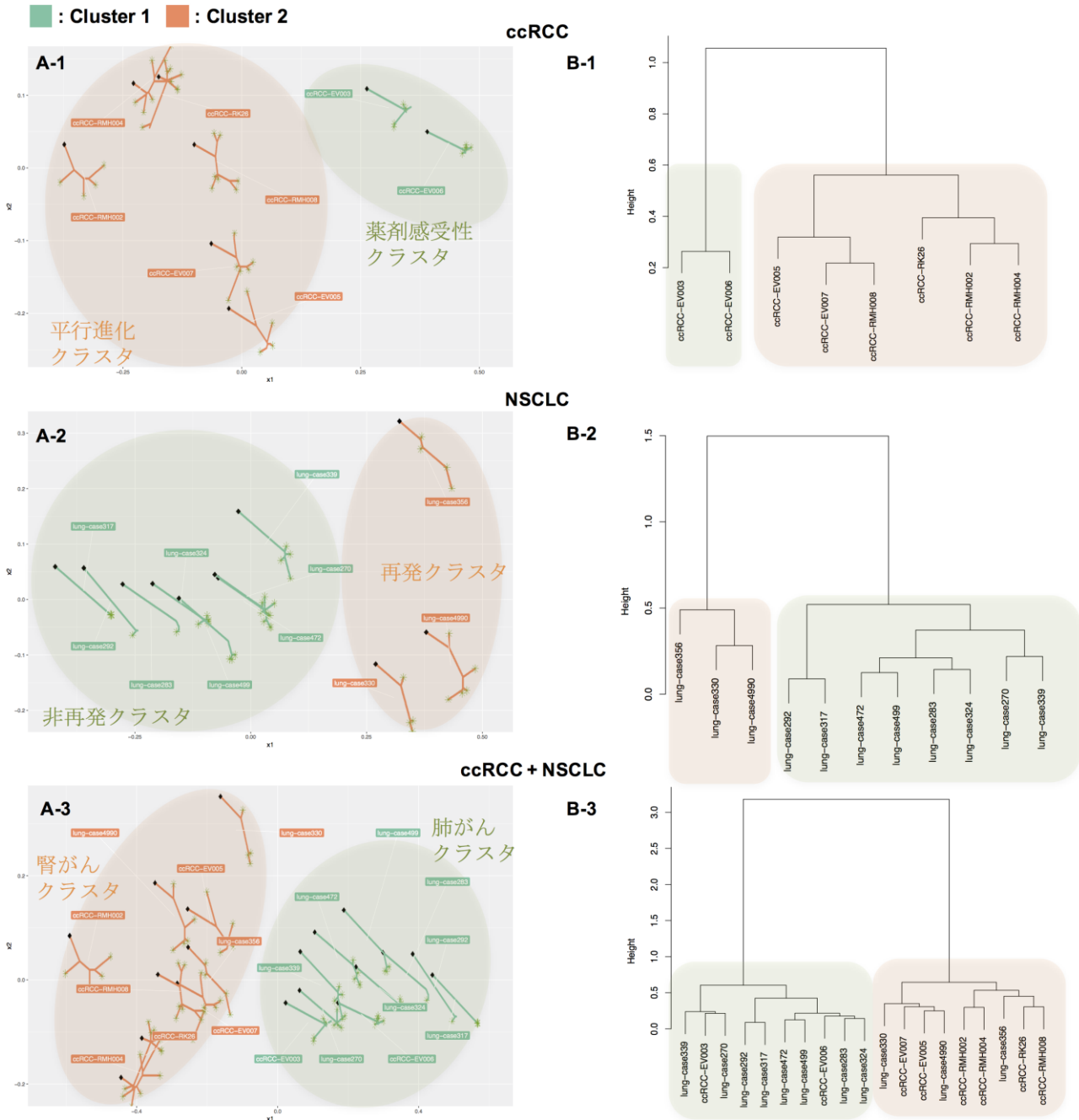
治療背景の異なるがん細胞のサブクローン進化構造を推定・分類する統計的手法を開発し、治療反応と関連するサブクローン進化構造を同定しました。

3. 今後の展開

個々のがん進化を考慮した治療戦略・新たな治療法開発の基盤として期待できます。



本手法による8名の腎がん(ccRCC)および11名の肺がん(NSCLC)のサブクローン進化構造の解析結果



4. 用語説明

- (1) がんの進化構造：がんの細胞集団の一部が薬剤投与など環境の変化に適応するために新たな変異の獲得をしつつ増殖していく過程。
- (2) サブクローン：異なる遺伝子変異の組み合わせを持つ細胞集団のこと。同一の患者さんのがんの中にも複数のサブクローンが存在することが知られており、治療抵抗性の一因であると考えられている。
- (3) 次世代シーケンサー：人のゲノムを構成する30億のATGCからなる文字列を一度で大量に読み取ることができる最新の機械。

(4) クラスタリング：個体の集まりを互いの類似性に基づいてグルーピングする分析手法。

5. 発表雑誌

Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, Shimamura T (2017)

“phyC: Clustering cancer evolutionary trees”

PLoS Computational Biology(2017年5月15日に掲載)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005509>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/PLoS_20170516en.pdf